

УДК 616.248-053.2-036-074

*О.К. Колоскова, С.І. Тарнавська, Т.В. Донська, І.Д. Колісник\**

## КЛІНІЧНО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПУ АСТМИ ПІЗЬНОГО ПОЧАТКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРИСТИКИ АЦЕТИЛЯТОРНОГО СТАТУСУ ДІТЕЙ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці;

\*КМУ Міська поліклініка № 3, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I-II рівня 72 дітей, хворих на бронхіальну астму «пізнього початку», яке дозволило встановити, що наявність повільного характеру ацетилювання асоціює з більшою обтяженістю родоходу atopічними захворюваннями (генеалогічний індекс  $\geq 0,16$  у.о. – у 2,9 раза, а також у 1,3 раза перевищує шанси розвитку шкірних проявів atopії на першому році життя).

Наявність повільного ацетиляторного статусу зумовлювало тяжчий та неконтрольований перебіг захворювання із майже вдвічі частішим розвитком ден-

них симптомів (понад два рази/тиждень), зростанням утрічі випадків щотижневих нічних симптомів, які в 1,4 раза частіше призводили до значного обмеження фізичної активності порівняно з пацієнтами зі швидким ацетиляторним фенотипом. Установлення повільного ацетиляторного статусу в пацієнтів із фенотипом астми пізнього початку підвищувала шанси розвитку тяжких нападів астми в 3,5 раза.

**Ключові слова.** астма, фенотип, діти, тип ацетилювання.

**Вступ.** Зважаючи на те, що «wheezing» (свистяче дихання) є гетерогенним та відображає окремі обструктивні стани в дітей із різним ризиком за прогнозом, виділяють чотири основні «wheezing-фенотипи»: транзиторний, персистувальний, неатопічний «wheezing», тяжку персистувальну обструкцію пізнього початку [4]. Окрім того, фенотипова неоднорідність бронхіальної астми зумовлює різноманітну відповідь на лікування, прогноз, уразливість щодо впливу навколишнього середовища [12].

Пацієнтів, в яких симптоми бронхіальної астми (БА) тривають після шести років життя, відносять до групи персистувального «wheezing», тобто до персистувальної симптоматичної БА. Водночас дослідження щодо фенотипу астми пізнього початку є досить суперечливими, оскільки окремі автори асоціюють пізній дебют астми з клінічними проявами atopії (екземою, алергічним ринітом, кон'юнктивітом, харчовою алергією), еозинофілією та/або підвищеним рівнем загального IgE у крові; IgE-опосередкованою сенсibiлізацією до харчових алергенів у перші роки життя та до інгаляційних алергенів у дорослому віці (при високому рівні експозиції побутових алергенів в домашніх умовах); наявністю БА у батьків [9]. Водночас інші науковці астму-фенотип пізнього початку пов'язують із відсутністю atopії (негативні прик-тести, нормальний рівень загального і специфічних IgE), поодинокую супутньою алергічною патологією [6].

Зазначено, що в дітей із пізнім дебютом БА гіршим є прогноз щодо одужання, тому рекомендується активніша лікувальна тактика [7].

Виходячи з наведеного вище, вивчення клінічно-анамнестичних та параклінічних особливостей фенотипу БА пізнього початку з урахуванням індивідуальних генетичних особливостей дітей дозволить уточнити його діагностичні критерії та прогностичні ризики, що сприятиме вдос-

коналенню індивідуалізованих лікувально-профілактичних заходів.

**Мета дослідження.** Ретроспективно дослідити особливості фенотипу астми пізнього початку залежно від характеру ацетилювання.

**Матеріал і методи.** Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I-II рівня 72 дітей, в яких визначався пізній початок БА. У роботі використана класифікація бронхіальної астми згідно з протоколом діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей, затвердженого МОЗ України (№ 868 від 08.10.2013р.) [3], а також відповідно до міжнародної глобальної ініціативи щодо діагностики та лікування БА (GINA-2012) [8].

Обтяженість сімейного анамнезу за atopічними захворюваннями та бронхіальною астмою оцінювали з урахуванням генеалогічного індексу (ГІ) [2]. Тяжкість бронхообструктивного синдрому (БОС) при надходженні хворих до стаціонару під час нападного періоду оцінювали за бальною системою [1].

Усім дітям визначали генетичний маркер – тип ацетилювання за методом В.Н. Пребстинг – В.І. Гаврилова в модифікації Тимофєєвої, що характеризував особливості II фази системи біотрансформації ксенобіотиків.

Сформовано дві клінічні групи: I група – 34 дитини з повільним характером ацетилювання (середній вік –  $13,8 \pm 0,4$  року, частка хлопчиків – 61,7 %), II група – 38 пацієнтів зі швидкими темпами ацетилювання (середній вік –  $12,7 \pm 0,4$  року ( $p > 0,05$ ); частка хлопчиків – 65,7 % ( $p > 0,05$ )). За основними клінічними ознаками групи спостереження були зіставляваними.

Одержані результати дослідження аналізували з позицій біостатистики та клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів «Statistica7» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, різницю показників вважали статистично

значущою за  $p < 0,05$ . Відбір та обстеження пацієнтів відповідали принципам біомедичної етики в педіатрії.

**Результати дослідження та їх обговорення.** З метою встановлення особливостей фенотипу астми пізнього початку (ФАПП) проведено дослідження клінічно-анамнестичних характеристик залежно від характеру ацетилювання. Враховуючи суперечливі дані щодо асоціації особливостей вигодовування, проявів atopії на першому році життя з вірогідністю розвитку БА, проаналізовано наведені анамнестичні показники. Суттєвих відмінностей щодо характеру вигодовування на першому році життя у хворих із фенотипом астми пізнього початку залежно від ацетиляторного статусу не відмічено. Проте в I клінічній групі на виключно грудному вигодовуванні до шести місяців знаходилися 54,8% пацієнтів, а на переважно штучному – 16,1% хворих. Серед представників II клінічної групи грудним молоком або тільки його штучними замінниками вигодовувалися 41,7 % ( $P > 0,05$ ) та 5,5 % дітей ( $P < 0,05$ ) відповідно. Клінічні прояви atopії в ранньому віці траплялися з однаковою частотою в пацієнтів груп спостереження. Зокрема, у 38,2 % пацієнтів I групи та у 28,9 % представників II групи відзначали шкірні прояви atopії на першому році життя ( $P > 0,05$ ).

Таким чином, отримані результати продемонстрували, що в пацієнтів із повільним ацетиляторним фенотипом у періоді грудного віку втричі частіше застосовувалися штучні замінники грудного молока та в 1,3 раза частіше траплялися шкірні прояви atopії, що узгоджується з даними літератури щодо взаємозв'язків штучного вигодовування та проявів atopії в немовлят [11].

Беручи до уваги те, що одним із чинників тяжкого перебігу БА у дітей є надлишкова маса тіла [5], проведено аналіз ступеня вгодованості за індексом маси тіла (ІМТ) пацієнтів груп порівняння. Так, середній ІМТ у дітей I групи становив  $20,3 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>, а в представників II групи –

$21,1 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup> ( $P > 0,05$ ). Виходячи з отриманих даних, суттєвої різниці щодо ступеня вгодованості за індексом маси тіла в пацієнтів груп спостереження не виявлено.

Ураховуючи генетичну детермінованість БА в дітей [10], проведено оцінку обтяженості сімейного анамнезу atopічними захворюваннями за даними генеалогічного індексу (ГІ). Так, показник ГІ у середньому становив  $0,16 \pm 0,01$  у.о. у I групі та  $0,14 \pm 0,01$  у.о. у II клінічній групі ( $p > 0,05$ ). Водночас частка дітей, в яких результати ГІ перевищували 0,16 у.о., у I та II клінічних групах дорівнювала: 45,5 % та 21,7 % ( $P < 0,05$ ) спостережень відповідно. Показники ризику виразнішого (понад 0,16 у.о.) генеалогічного індексу в дітей, хворих на астму пізнього початку, за повільного ацетиляторного статусу порівняно зі швидкими «ацетиляторами» становили: відносний ризик – 1,6 [95%ДІ:1,1-2,5] при співвідношенні шансів – 2,9 [95%ДІ:1,6-5,5].

Аналіз клінічних особливостей астми когорти обстежених пацієнтів дозволив дійти висновку, що за тяжкістю перебігу захворювання групи спостереження не відрізнялися (табл.1), водночас у дітей зі швидким ацетиляторним статусом у 1,8 раза частіше траплявся легший перебіг БА.

Детальний аналіз основних клінічних показників контрольованості БА (кількість денних та нічних симптомів захворювання, частота використання швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів) дозволив припустити, що ФАПП у дітей із повільним типом ацетилювання проходив тяжче. Так, денні симптоми хвороби турбували пацієнтів I групи  $> 2$  разів на тиждень майже вдвічі частіше, ніж представників II групи (31,8 % та 16,0 % випадків відповідно;  $P < 0,05$ ). Водночас щотижневі нічні симптоми (від одного разу на тиждень, до щоденних), що асоціювалося з неконтрольованим перебігом БА, реєструвалися втричі частіше за повільного характеру ацетилювання, ніж у швидких

Таблиця 1

**Розподіл пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості перебігу хвороби з урахуванням ацетиляторного статусу, (%)**

Клінічні групи	Кількість хворих	Персистувальний перебіг бронхіальної астми		
		легкий	середньотяжкий	тяжкий
I	34	11,8	50,0	38,2
II	38	21,0	42,1	36,8
P		$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Таблиця 2

**Динамічна оцінка тяжкості бронхообструктивного синдрому у нападному періоді в дітей із фенотипом пізнього дебюту астми залежно від ацетиляторного статусу**

Клінічні групи	Тяжкість бронхообструкції (у балах), $M \pm m$						
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день	7-й день
I	$16,4 \pm 1,1$	$13,8 \pm 1,0$	$9,7 \pm 1,0$	$6,7 \pm 0,8$	$5,7 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,6$	$3,4 \pm 0,5$
II	$13,3 \pm 0,9$	$12,6 \pm 0,9$	$9,5 \pm 0,9$	$7,6 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,4$
P I:II	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

«ацетиляторів» (13,6 % та 4,0 % спостережень ( $P < 0,05$ )).

На тяжчий перебіг фенотипу БА із пізнім дебютом вказувала і частота загострень хвороби, зокрема, щомісячні погіршення впродовж останнього року відзначали 40,9 % представників І клінічної групи і лише кожен четвертий пацієнт (24,0 %;  $P < 0,05$ ) ІІ групи порівняння.

Значне обмеження фізичної активності в 1,4 раза частіше реєстрували в І клінічній групі порівняно з пацієнтами ІІ групи (22,7 % та 16,0 % випадків відповідно, ( $P > 0,05$ )).

Ураховуючи виявлені анамнестичні особливості перебігу ФАПП з урахуванням ацетиляторного статусу пацієнтів, проаналізовано клінічні характеристики перебігу захворювання, та, зокрема, проведено бальну оцінку тяжкості нападу в перші сім днів стаціонарного лікування (табл. 2).

Виходячи з отриманих даних, у дітей із наявністю повільного ацетиляторного статусу ФАПП асоціював із тяжчим перебігом загострень астми, особливо в перший день стаціонарного лікування, та водночас швидшими темпами дезобструкції від 4-ї доби госпіталізації, що, ймовірно, пов'язане з індивідуальними особливостями метаболізму дитини.

Показники ризику оцінки тяжкості нападу бронхіальної астми понад 16,4 бала в 1-й день госпіталізації в пацієнтів із повільним характером ацетилювання порівняно зі швидкими «ацетиляторами» дорівнювали: відносний ризик – 1,7 [95%ДІ:1,1-2,8] при співвідношенні шансів – 3,5 [95%ДІ:1,9-6,7].

Узагальнюючи наведене вище, слід відзначити, що ФАПП за наявності повільного ацетиляторного статусу характеризувався в 1,3 раза частішим розвитком шкірних проявів atopії поряд із втричі частішим застосуванням штучних замінників грудного молока на першому році життя. Установлена асоціація повільного типу ацетилювання із виразнішою обтяженістю родинного анамнезу atopічними захворюваннями. Низька активність N-ацетилтрансферази в пацієнтів з ФАПП зумовлювала тяжчий та неконтрольований перебіг захворювання із майже вдвічі частішим розвитком денних симптомів (понад 2 рази/тиждень), зростанням утричі випадків щотижневих нічних симптомів, що зумовлювали в 1,4 раза частіше виразне обмеження фізичної активності порівняно із пацієнтами зі швидким ацетиляторним фенотипом. Наявність повільного ацетиляторного статусу в пацієнтів із ФАПП асоціювала із розвитком тяжких нападів астми, проте із швидшими темпами дезобструкції від 4-ї доби госпіталізації. Таким чином, реєстрація повільного ацетиляторного статусу свідчила про несприятливий перебіг хвороби та потребувала індивідуального підходу у виборі стартової дезобструктивної та базисної контролювальної терапії.

### Висновки

У дітей із повільним ацетиляторним статусом фенотип астми пізнього початку частіше асо-

ціює з обтяженим родинним анамнезом за atopічними захворюваннями (ризик генеалогічного індексу  $\geq 0,16$  у.о. за повільного ацетиляторного статусу порівняно зі швидкими «ацетиляторами» наступний: відносний ризик – 1,6 [95%ДІ:1,1-2,5] при співвідношенні шансів – 2,9 [95%ДІ:1,6-5,5]).

У пацієнтів із повільним типом ацетилювання в 1,3 раза частіше на першому році життя трапляються шкірні прояви atopії поряд із втричі частішим застосуванням для вигодовування штучних замінників грудного молока.

Наявність повільного ацетиляторного статусу асоціює з тяжчим неконтрольованим перебігом астми пізнього початку із розвитком тяжких нападів захворювання. Показники ризику оцінки тяжкості нападу понад 16,4 бала в 1-й день госпіталізації за повільного типу ацетилювання порівняно зі швидкими «ацетиляторами» дорівнюють: відносний ризик – 1,7 [95%ДІ:1,1-2,8] при співвідношенні шансів – 3,5 [95%ДІ:1,9-6,7].

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження полягають у вивченні імунологічних патогенетичних механізмів різних фенотипів бронхіальної астми, що дозволить вдосконалити вибір індивідуального контролювального лікування хворих.

### Література

1. Безруков Л.А. Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста / [Л.А. Безруков, Ю.Н. Нечитайло, С.А. Черевко и др.]; под ред. А.Ф. Мозолева. – Черновцы, 1989. – 23 с.
2. Мачулина Л.Н. Комплексная оценка состояния здоровья ребенка / Л.Н. Мачулина, Л.М. Беляева, Л.И. Матуш // Офиц. изд. – Минск, 1999. – 52 с. – (Нормативный документ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь. Метод. рекомендации).
3. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 №868 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей».
4. Asthma phenotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C.A. Akdis, L.B. Bacharier [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127. – P. 355-360.
5. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index / J.A. Castro-Rodriguez // Curr. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 157-161.
6. CHILD Study Investigators. Epidemiology of asthma: risk factors for development / P. Subbarao, A. Becker, J.R. Brook [et al.] // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2009. – № 5. – P. 77-95.
7. Gene expression in CD4+ T-cells reflects heterogeneity in infant wheezing phenotypes / B. Kapitein, M.O. Hoekstra, E. N. J. Nijhuis [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 1203-1212.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2012) // Global Initiative for Asthma, 2012/ [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2012Feb13.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf)
9. Mamessier E. Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma / E. Mamessier, Magnan // Eur. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 103-113.
10. Ober C. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery / C. Ober, S. Hoffman // Genes and Immune. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 95-100.

11. Role of breast feeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society /A. Bener, M.S. Ehlayel, S. Alsowaidi, A. Sabbah // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 39, № 10. – P. 337-343.
12. The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults / B. Hesselmar, A.-C. Enelund, B. Eriksson [et al.] // J. Allergy. – 2012. – Режим доступу – <http://www.hindawi.com/journals/ja/2012/163089>.

### КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА АСТМЫ ПОЗДНЕГО НАЧАЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЦЕТИЛЯТОРНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ

*Е.К. Колоскова, С.И. Тарнавская, Т.В. Донская, И.Д. Колесник*

**Резюме.** Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование I-II уровня 72 детей, страдающих бронхиальной астмой «позднего начала», которое позволило установить, что наличие медленного характера ацетилирования ассоциирует с большей отягощенностью родословной atopическими заболеваниями (генеалогический индекс  $\geq 0,16$  у.е. – в 2,9 раза, а также в 1,3 раза превышает шансы развития кожных проявлений атопии на первом году жизни. Наличие медленного ацетиляторного статуса ассоциировало с тяжелым и неконтролируемым течением заболевания с почти вдвое частым развитием дневных симптомов (более 2 раз/неделю), увеличением втрое случаев еженедельных ночных симптомов, которые в 1,4 раза чаще приводили к значительному ограничению физической активности по сравнению с пациентами с быстрым ацетиляторным фенотипом. Установления медленного ацетиляторного статуса у пациентов с фенотипом астмы позднего начала повышало шансы развития тяжелых приступов астмы в 3,5 раза.

**Ключевые слова:** астма, фенотип, дети, тип ацетилирования.

### CLINICAL AND ANAMNESTICAL FEATURES OF ASTHMA PHENOTYPE WITH LATE ONSET DEPENDING ON THE ACETYLATION TYPE OF CHILDREN

*O.K. Koloskova, S.I. Tarnavska, T.V. Donska, I.D. Kolisnyk\**

**Abstract.** The 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> degree comprehensive clinical and immunological examination of 72 children suffering from asthma with "late onset" have revealed that the presence of the slow acetylation type is associated with more burdened pedigree with atopic diseases (genealogical index  $\geq 0,16$  EUR – by 2,9 times and by 1.3 times increases the chance of developing skin atopic signs during the first year of life.

The investigations have outlined that slow acetylation type led to heavier and uncontrolled course of the disease with almost twice more frequent development of daytime symptoms (more than twice per week), increasing cases of weekly nocturnal symptoms by three times, which is 1.4 times more likely led to a significant restriction of physical activity compared with the fast acetylation phenotype patients. The slow acetylation asthma phenotype in patients with late onset has increased the chances of severe asthma attacks by 3.5 times.

**Key words:** asthma phenotype, children, acetylation type.

Higher State Educational Institution «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)  
\*CMI city polyclinic №3 (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 69-72

Надійшла до редакції 26.05.2015 року